

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19624

研究課題名(和文)紫斑病性腎炎の発症病態解明：Tregを介した糖鎖不全IgA1産生機序と受容体解析

研究課題名(英文) The pathogenesis of Henoch-schoenlein purpura nephritis: Role of circulation of defective forms of IgA1.

研究代表者

大原 信一郎 (Ohara, Shinichiro)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：00566846

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：紫斑病性腎炎(HSPN)の発症進展には、IgA腎症と同様に糖鎖不全IgA1の関与が示唆されている。HSPNに関する疫学的臨床的および病理組織学的検討を行い、紫斑病性腎炎の臨床像とその発症病態を明らかにすることを目的とした。発症および増悪進展に関する免疫担当細胞の役割、それらに対する免疫調整薬の治療効果の評価を行った。抗原刺激により活性化されたT細胞やB細胞により産生されたIgA1糖鎖不全免疫複合体が糸球体に沈着し、糸球体障害を進展することが推察された。腎障害進展を制御するために、これらの免疫応答を制御することが必要であり、ステロイド薬や免疫調整薬の併用が重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that the pathogenesis of Henoch-Shoenlein purpura nephritis (HSPN) may be associated with the circulation of defective forms of IgA1 or the presence of in situ immune complexes, and the onset and progression of inflammation are thought to be associated with complement components, activated macrophage and mesangial cells. It is important to control HSPN activity including steroid and immunosuppressive drugs.

研究分野：腎臓病学

キーワード：紫斑病性腎炎 小児

1. 研究開始当初の背景

本邦における小児期発症の紫斑病性腎炎に関する前方的疫学調査は少ない。紫斑病性腎炎と同様にIgA腎症においても糖鎖不全IgA1の関与が示唆されており、それらの発症頻度や臨床像を把握することは極めて重要である。

また、紫斑病性腎炎の病態の理解には、IgA沈着を呈する各種腎炎の病態理解が必要である。

2. 研究の目的

紫斑病性腎炎に関する疫学的臨床的検討を行い、紫斑病性腎炎の臨床像を明らかにする。

IgA沈着を伴った膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎に関して臨床病理学的検討を行った。

3. 研究の方法

2006年から2013年の間、福島県内における15歳未満の小児が入院可能な施設で、紫斑病腎炎と診断された51症例を集積した。臨床経過、組織型、治療法、予後に関して検討した。

4. 研究成果

男女比は23:28で女性に多く、平均発症年齢は7.7歳であった。福島県小児15歳未満での発症率は平均2.27人/10万人/年であり、毎年発症数にばらつきを認めたと、やや減少傾向を認めた。診断契機はIgA血管炎発症後の検尿フォローが最多で76%を占めた。IgA血管炎診断から紫斑病性腎炎発症までの期間は94%が3ヶ月以内であった。診断時における腎生検は、34例(66.7%)に行われた。IgA血管炎発症から腎生検までの期間は、3ヶ月未満が25例(73.5%)、3ヶ月から6ヶ月が6例(17.6%)であり、約9割でIgA血管炎発症後6ヶ月以内に施行されていた。また、高度蛋白尿を呈する症例では、より早期に腎生検が行われていた。腎生検所見は、ISKDC分類2型が6例、3型は26例、5型及び6型はそれぞれ1例であった。高度蛋白尿(UP/UCr 1g/g・Cr以上)の症例は28例(55%)に認め、そのうちの大多数(86%)は高度の半月体形成を伴ったISKDC3型以上であった。軽度蛋白尿(UP/UCr 1g/g・Cr未満)の症例は23例(45%)に認め、その大多数は、腎生検未施行(61%)あるいはISKDC2以下(2%)であった。治療法に関して、ISKDC分類3型以上の紫斑病性腎炎では、全症例でステロイド療法を含む積極的な治療がなされていた。治療後再生検は、34例中16例(47%)に施行され、大多数の症例で組織学的改善を認めた。診断後1年以上経過観察し得た症例のうち、腎生検未施行およびISKDC分類2型の全例で尿所見は正常化した。4例で血尿と蛋白尿の残存を認め、1例で腎機能低下を認めた。追加治療として扁桃摘出術+ステロイドパルス療法を行った症例が1例あった。

紫斑病性腎炎の発症数についてはやや減少傾向を認め、近年の紫斑病性腎炎の組織学的重症度は軽症化している傾向にあった。高度蛋白尿を示す症例に対しては、比較的早期に腎生検が施行されており、組織学的重症度の高い(ISKDC3以上)症例では、早期からステロイド療法が行われ、腎予後は概ね良好であった。一方、急性腎炎症候群・ネフローゼ症候群での発症例では、早期の積極的な治療にも関わらず尿所見残存し、腎機能低下を来す重症例が存在した。HSPNの短期予後は良好であったが、今後も観察研究を継続し、長期予後を明らかにする必要がある。

小児期発症重症ネフローゼ症候群合併ループス腎炎の発症および増悪進展に関する免疫担当細胞の役割、それらに対する免疫調整薬の治療効果の評価を行った。活動性ループス腎炎に対するミゾリピン・タクロリムス併用効果の検証を行った。膜性増殖性腎炎は病理組織学的な概念であり、一次性MPGN、MPGNパターンを示す感染後糸球体腎炎、IgA腎症、免疫グロブリン関連糸球体沈着症、ループス腎炎やその他の二次性糸球体腎炎の鑑別を要する。糸球体へのC1q強沈着、免疫グロブリン沈着の病態への関与について考察した。抗原刺激により活性化されたT細胞やB細胞により産生されたIgA1糖鎖不全免疫複合体が糸球体に沈着し、糸球体障害を進展することが推察された。腎障害進展を制御するために、これらの免疫応答を制御することが必要であり、ステロイド薬や免疫調整薬の併用が重要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

1.A Novel Peptide Derived from the Fusion Protein Heptad Repeat Inhibits Replication of Subacute Sclerosing Panencephalitis Virus In Vitro and In Vivo. Watanabe M, Ohara S, Kawasaki Y. PLoS One. 2016 Sep 9;11(9):e0162823. doi: 10.1371. (査読有)

2.Long-term follow up of pediatric immunoglobulin A nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy. Pediatr Int. Kawasaki Y, Maeda R, Ohara S. 2016 Jun 24. doi: 10.1111/ped.13074. [Epub ahead of print] (査読有)

3.Serum myeloid-related protein 8/14 level in minimal change- and

glomerulonephritis-related nephrotic syndrome.

Ohara S., Kawasaki Y, Suyama K. *Pediatr Int.* 2016 Feb 18. doi: 10.1111/ped.12947. [Epub ahead of print] (査読有)

4. Differences in clinical findings, pathology, and outcomes between C3 glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis.

Kawasaki Y, **Ohara S.**, Suyama K, *Pediatr Nephrol.* 2016 Jul;31(7):1091-9. (査読有)

5. Rituximab and low-dose cyclosporine combination therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. Suyama K,

Kawasaki Y, **Ohara S.** *Pediatr Int.* 2016 Mar;58(3):219-23.

6. 急性腎障害を契機に診断された後部尿道弁の4歳男児例. **大原信一郎**, 川崎幸彦, 陶山和秀. *日本小児腎不全学会雑誌* 2016;36:264-267. (査読有)

7. The efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome model mice. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jun;30(6):969-77. Suyama K, Kawasaki Y, **Ohara S.** (査読有)

8. Incidence and prognosis of systemic lupus erythematosus in a 35 year period in Fukushima, Japan. *Pediatr Int.* 2015 Aug;57(4):650-5. Kawasaki Y, **Ohara S.**, Suyama K. (査読有)

9. 濃厚な家族歴と双角子宮を契機に WT1 変異による遺伝性巣状分節性糸球体硬化症と診断した1症例. *日本小児腎不全学会雑誌* 2015;35:135-138.

大原信一郎, 秋岡祐子, 服部元史. (査読有)

10. MRI 画像により早期診断が可能であった Wunderlich 症候群の1女児例. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2015;28:55-59. **大原信一郎**, 川崎幸彦, 陶山和秀 (査読有)

[学会発表](計 9 件)

1. 難治性ネフローゼ症候群の寛解導入における血漿交換とステロイドパルス療法併用の効果. *日本小児科学会* 2016年5月13日~15日. 北海道

大原信一郎

2. 低補体血症を伴わない膜性増殖性糸球体腎炎 型の女児例. *日本腎臓学会東部学術大会* 2016年10月7日~8日. 東京都

大原信一郎

3. ミゾリピン・タクロリムス併用療法が有効であったネフローゼ症候群併重症ループス腎炎 型の1例. *日本小児リウマチ学会* 2016年10月21日~23日. 千葉県

大原信一郎

4. ミゾリピン・タクロリムス併用療法が有効であったネフローゼ症候群併重症ループス腎炎 型の1例. *日本小児腎不全学会* 2016年10月27日~28日. 岐阜県

大原信一郎

5. 尿路感染に伴う急性腎障害を契機に診断した後部尿道弁の4歳男児例. *日本小児腎不全学会* 2015年11月26日~27日. 石川県

大原信一郎

6. 小児難治性ネフローゼ症候群の寛解導入における血漿交換とステロイドパルス療法併用の効果. *日本腎臓学会* 2015年10月2日~3日. 東京都

大原信一郎

7. 小児期に診断された常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の臨床像. *日本小児腎臓病学会.* 2015年6月18日~20日. 兵庫県

大原信一郎

8. 過去8年間に経験した小児紫斑病性腎炎の検討. *日本小児腎臓病学会.* 2015年6月18日~20日. 兵庫県

大原信一郎

9. 小児期 ADPKD の臨床像および腎容積と腎機能の関係. *日本小児科学会.* 2015年4月17日~19日. 大阪府

大原信一郎

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大原信一郎 (OHARA, Shinichiro)

福島県立医科大学 医学部 助教

研究者番号：566846

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()